

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

PCT/ATN 27 JUN 2005

PCT

An:

KÖNIG KÖNIG SZYNKA VON RENESSE  
TILLMANN  
Lohengrinstrasse 11  
D-40549 Düsseldorf  
ALLEMAGNE

*VR*

Frist:	Notiert
<b>EINGEGANGEN</b>	Ellt
<b>17. Nov. 2004</b>	Rück- spr.
KÖNIG SZYNKA von RENESSE Patentanwälte Düsseldorf	V
z.d.A. b. Verfrist:	VS

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr)

16.11.2004

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
45 446 K

## WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/06509

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  
20.06.2003

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
20.06.2002

Anmelder

BIONETHOS HOLDING GMBH et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

### 4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Der Anmelder wird auf Artikel 33(5) hingewiesen, in welchem erklärt wird, daß die Kriterien für Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit, die im Artikel 33(2) bis (4) beschrieben werden, nur für die internationale vorläufige Prüfung Bedeutung haben, und daß "jeder Vertragsstaat (...) für die Entscheidung über die Patentfähigkeit der beanspruchten Erfindung in diesem Staat zusätzliche oder abweichende Merkmale aufstellen" kann (siehe auch Artikel 27(5)). Solche zusätzlichen Merkmale können z.B. Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche betreffen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt - Gitschiner Str. 103  
D-10958 Berlin  
Tel. +49 30 25901 - 0  
Fax: +49 30 25901 - 840

Bevollmächtigter Bediensteter

Geier, A

Tel. +49 30 25901-706



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESEN

## PCT



### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 45 446 K	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/06509	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20.06.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 20.06.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N5/00		
Anmelder BIONETHOS HOLDING GMBH et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
 Diese Anlagen umfassen insgesamt 8 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
  - ☒ Grundlage des Bescheids
  - ☐ Priorität
  - ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
  - ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
  - ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
  - ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
  - ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
  - ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  19.01.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  16.11.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Bevollmächtigter Bediensteter  Alconada Rodríguez,  Tel. +49 30 25901-326 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

**Beschreibung, Seiten**

1-22 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Ansprüche, Nr.**

1-34 eingegangen am 08.09.2004 mit Schreiben vom 06.09.2004

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,  
☒ Ansprüche Nr. 1-34 (in part)

Begründung:

- ☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):  
☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 1-34 (in part) sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

**siehe Beiblatt**

- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.  
☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.  
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:  
☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.  
☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-6,11,12, 14-18, 21-25,27,28,29,31,33,34
	Nein: Ansprüche 7-10;13, 19, 20,26,30,32
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja: Ansprüche -
	Nein: Ansprüche 1-34
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja: Ansprüche: 1-34
	Nein: Ansprüche: -

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt III**

**1 Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit.**

- 1.1 Die Ansprüche werden nicht, wie in Artikel 6 PCT vorgeschrieben, durch die Beschreibung gestützt, da ihr Umfang über den durch die Beschreibung und die Zeichnungen gerechtfertigten Umfang hinausgeht. Die Ansprüche beziehen sich auf eine große Anzahl möglicher Kombinationen von Wachstumsfaktoren, wohingegen die Anmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT und Offenbarung im Sinne von Art. 6 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Kombinationen liefert, nämlich, Zusammensetzungen bestehend aus Thrombopoietin (TPO), Erythropoietin (EPO) und/oder Wachstumshormon (GH).

**2 Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: ASAKAWA,K ET AL.: 'HUMAN GROWTH HORMONE STIMULATES LIVER REGENERATION IN RATS', Journal of Endocrinological Investigation, 1989, Bd. 12, Nr. 5, Seiten 343-347.
- D2: WO 96 27657 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 12. September 1996 (1996-09-12)
- D3: WO 01 48153 A (CHILDRENS MEDICAL CENTER) 5. Juli 2001 (2001-07-05)
- D4: WO 90 10647 A (UNIV CALIFORNIA) 20. September 1990 (1990-09-20)
- D5: US-A-5 919 702 (PURCHIO ANTHONY F ET AL) 6. Juli 1999 (1999-07-06)
- D6: RATAJCZAK J ET AL: 'IMPROVED SERUM FREE SYSTEM FOR CLONING HUMAN PURE ERYTHROID COLONIES. THE ROLE OF DIFFERENT GROWTH FACTORS AND CYTOKINES ON BFU-E FORMATION BY THE BONE MARROW AND CORD BLOOD CD34+ CELLS' FOLIA HISTOCHEMICA ET CYTOBIOLOGICA, VESALIUS UNIVERSITY MEDICAL PUBLISHER, KRAKOW,, PL, Bd. 36, Nr. 2, 1998, Seiten 55-60, XP000886615 ISSN: 0239-8508

- 2.1 Dokument D1 beschreibt die Verwendung von GH zur Herstellung einer Preparation zur Förderung der Leberregeneration (siehe Tabelle 1). In Anbetracht der Lehre in D1, wird dem Fachmann die Verwendung von GH zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung aller Arten von Lebererkrankungen nahegelegt. Daher beruht der Gegenstand der **Ansprüche 1-5** auf keine erfinderischen Tätigkeit. Die Verwendung gemäß **Anspruch 6**, wobei eine mit GH beschichtete Trägerstruktur eingesetzt wird, kann auch nicht als erfinderisch betrachtet werden, denn die Verwendung von mit Wachstumsfaktoren beschichteten Trägerstrukturen wurde schon im Stand der Technik offenbart (siehe D2) und daher wird der Fachmann als übliche Alternative betrachten, die Einsetzung der aus D2 bekannten Trägerstrukturen, die mit GH beschichtet sind, zur Förderung der Leberregeneration, als übliche Alternative betrachten.
- 2.2 Dokument D2 beschreibt Zusammensetzungen, die aus einer mit Wachstumsfaktoren (insbesondere EPO, TGFbeta und PDGF) beschichteten Trägerstruktur bestehen (siehe Seite 5, Zeile 5 bis Seite 11, Zeile 2 und Seite 10, Zeile 20 bis Seite 11, Zeile 2, Seite 12, Zeile 25 bis Seite 13, Zeile 4). Die Zusammensetzungen können für in vivo sowie für in vitro Zell- und Gewebekultur verwendet werden (siehe Seite 3, Zeilen 25-28, Seite 14, Zeilen 18-20 und Seite 15, Zeile 1 bis Seite 20, Zeile 8) und sind besonders geeignet zur Förderung des Wachstums von Leberzellen (siehe Beispiel 1). Die in D2 beschriebenen Zusammensetzungen können mindestens einen Wachstumsfaktor aus jeder Gruppe von Wachstumsfaktoren wie in den Ansprüchen 8-11 aufgelistet (EPO aus der Gruppe in Anspruch 1, TGFbeta aus der Gruppe in Anspruch 2 und PDGF aus der Gruppe in Anspruch 3) enthalten. Da die Wachstumsfaktoren entweder alleine oder in Kombination benutzt werden können (siehe Seite 12, Zeile 25-27), nimmt die Lehre aus D2 die Neuheit der Verfahren zur in vitro Regeneration von Leberzellen vorweg, wobei EPO (**Ansprüche 7 und 8**), EPO und TGF beta (**Ansprüche 7 und 9**) oder EPO, TGF beta und PDGF (**Ansprüche 7 und 10**) eingesetzt worden sind. Das Dokument nimmt auch die Neuheit der biologischen Matrix enthaltend die Wachstumsfaktoren (**Anspruch 20**) vorweg, sowie die des Verfahrens zur Herstellung einer Biologische Matrix (**Anspruch 26**), die der Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens gemäß Anspruch 1 (**Anspruch 30**) und die der Verwendung der Wachstumsfaktoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur

Behandlung der Regeneration von Geweben (**Anspruch 32**).

- 2.3 Alle anderen Ausführungsformen der Erfindung, die in den abhängigen Ansprüchen erwähnt sind, beziehen sich auf einfache Variationen der Verfahren und Vorrichtungen der unabhängigen Ansprüche, deren Bereitstellung nur allgemeine Kenntnis und routinemässige Laborprozeduren erfordert. Deswegen beruht der Gegenstand der **Ansprüche 1-6, 12-19, 21-25, 27-29, 31, 33 und 34** nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) PCT. Die Ansprüche könnten nur akzeptiert werden, wenn sie sich auf einen unabhängigen Anspruch beziehen, der neu und erfinderisch ist. Das Verfahren zur Vermehrung von Zellen in Anwesenheit von Endothelzellen (Anspruch 4) kann auch nicht als erfinderisch betrachtet werden, da dem Fachmann aus dem Dokument D3 bekannt ist, daß Endothelzellen auf eine Trägerstruktur gesiedelt werden können, um die Vermehrung anderer Zellen zu unterstützen. Daher wird der Fachmann die Aufnahme der Endothelzellen in das Verfahren von D2 aufnehmen, was zum Gegenstand des **Anspruchs 11** führen wird.
- 2.4 D4 beschreibt ein Verfahren zur Förderung des Wachstums von Nervenzellen, wobei Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) an Nitrocellulosepapier oder an einer Prothese adsorbiert wird (siehe Seite 7, Zeilen 8-11) und die CNTF-beschichtete Trägerstruktur ins Gehirn als Neuralbrücke implantiert wird (Seite 7, Zeilen 13-37). Das Dokument nimmt die Neuheit der Ansprüche, die auf die biologische Matrix und ihre Verwendungen gerichtet sind, vorweg, insofern sie sich auf die Einsetzung eines einzigen Wachstumsfaktors (CNTF) beziehen (**Ansprüche 20, 26, 30 und 32**). In Anbetracht der Offenbarung in D4, beruhen die von den Ansprüchen 8, 21, 26, 30 und 32 abhängige Ansprüche auf keine erfinderische Tätigkeit aus dem Grunde wie sie in Absatz 2.2 zusammengefaßt sind.
- 2.5 D5 offenbart ein Verfahren zur Regenerierung von Kartilage, wobei Chondrozyten in einer mit Wachstumsfaktoren-beschichteten 3D-Matrix gewachsen sind (Spalte 6, Zeile 43-59). Als Wachstumsfaktoren werden bevorzugt TGF-beta, IGF-I, IGF-II, GH oder BMP eingesetzt (siehe Spalte 3, Zeile 47 bis Spalte 5, Zeile 44). Das Dokument nimmt die Neuheit der Ansprüche, die auf die biologische Matrix und ihre Verwendungen gerichtet sind, vorweg, insofern als sie sich auf die Einsetzung eines einzigen Wachstumsfaktors (GH) beziehen (**Ansprüche 20, 26, 30 und 32**). In Anbetracht der Offenbarung in D4, beruhen die von den Ansprüchen 20, 26, 30 und 32

abhängige Ansprüche auf keine erfinderische Tätigkeit aus dem Gründe wie sie in Absatz 2.2 zusammengefaßt sind.

- 2.6 D6 stellt ein Verfahren zur Förderung des Wachstums von erythroide Vorläuferzellen aus Knochenmark oder von CD34+ Zellen aus Nabelschnurblut dar, wobei die Zellen mit einer Zusammensetzung aus EPO und GM-CSF oder aus EPO und NGF stimuliert sind. Das Dokument nimmt die Neuheit der Ansprüche vorweg, insofern als sie sich auf die Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens gemäß Anspruch 1 und 2 beziehen (**Anspruch 30**) und auf die Verwendung des Wachstumsfaktors EPO zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Regeneration von Geweben gerichtet. D6 ist nicht neuheitschädlich für die Ansprüche, die sich auf die biologische Matrix oder auf das Verfahren zu ihrer Herstellung beziehen.
- 2.7 Ausserdem kann die gesamte Lehre der Anmeldung als nicht erfinderisch betrachtet werden, da es fraglich ist, ob die Erfindung durch den gesamten Anspruchsumfang ausführbar ist. Ansprüche 1-10 beziehen sich auf so viele Wachstumsfaktoren, daß sie Hunderte von möglichen Wachstumsfaktorkombinationen umfassen. Die Anmeldung zeigt lediglich die Ergebnisse für eine unbestimmte Mischung aus TPO, EPO und/oder GH, was nicht als genügende Offenbarung gilt, um alle möglichen Kombinationen als Lösung zur gestellten Aufgabe zu akzeptieren. Die Beanstandung könnte nur ausgeräumt werden, wenn die Ansprüche nur auf bestimmte Wachstumsfaktorkombinationen beschränkt würden, wobei die Kombinationen eine unerwartete Wirkung zeigen sollten und von der ursprünglich eingereichten Anmeldung gestützt werden müssen.

#### Anderer Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

- 2.8 Aus der Beschreibung (Beispiele 1-5) geht hervor, daß der Wachstumsprozess nur durch eine biologische Matrix lokal eingeleitet bzw. terminiert und strukturell gelenkt werden kann (Seite 8; Zeile 20-22). Daher ist die Verwendung einer biologischen Matrix oder einer Trägerstruktur im Verfahren zur Zellvermehrung wesentlich für die Definition der Erfindung (siehe auch Beispiele 1-4). Da der unabhängige Ansprüche 1 und 7 dieses Merkmal nicht enthalten, entsprechen sie nicht dem Erfordernis des Artikels 6 PCT in Verbindung mit Regel 6.3 b) PCT, daß jeder unabhängige



Anspruch alle technischen Merkmale enthalten muß, die für die Definition der Erfindung wesentlich sind.

- 2.9 Der abhängige Anspruch 16 betrifft unterschiedliche Ausführungsformen der biologische Matrix. Der Anspruch hängt nicht nur von den Ansprüchen ab, die sich auf Verfahren beziehen, bei denen der Wachstumsprozess der Zellen durch eine biologische Matrix eingeleitet sind, sondern auch von Ansprüchen, in denen weder die Matrix noch Trägerstruktur erwähnt sind. Dies ergibt einen Mangel an Klarheit, da ein abhängiger Anspruch nicht ein Merkmal definieren kann, das im unabhängigen Anspruch abwesend ist.
- 2.10 Das kennzeichnende Merkmal im Anspruch 5 befindet sich schon im kennzeichnenden Teil des unabhängigen Anspruchs.

PCT/EP03/06509  
Bionethos Holding GmbH

6.9.2004  
45 446 K

### Neue Patentansprüche

1. Verwendung von EPO, TPO oder GH oder Derivaten davon zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung chronischen oder akuter Lebererkrankungen, insbesondere Hepatitis, Zirrhose oder Fibrose.
2. Verwendung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Regeneration des Leberparenchyms.
3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, gekennzeichnet durch eine Resektion oder Teilresektion der Leber.
4. Verwendung nach einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die behandelte Leber im Vergleich zur unbehandelten Leber ein signifikantes strukturelles Wachstum zeigt.
5. Verwendung nach einem der vorherigen Ansprüche, gekennzeichnet durch eine systemische oder eine topische Verabreichung des EPO, TPO, GH oder Derivats davon.
6. Verwendung nach einem der vorherigen Ansprüche, gekennzeichnet durch den Einsatz einer lokalen Trägerstruktur zur Leitung, Terminierung oder Strukturierung des strukturellen Wachstums.
7. Verfahren zur *in vitro* Regeneration umfassend folgende Schritte:

- Bereitstellen eines Lebersektats *in vitro*,
- Induktion eines signifikanten strukturellen Wachstums des Sekrats gegenüber einem unbehandelten Sekrat (Kontrolle) durch das Verabreichen von EPO, TPO, GH oder Derivaten davon auf die Leberresektionsfläche;
- und ggf. Verwendung des behandelten Sekrats zur Behandlung von Lebererkrankungen.

RM002034.RTF

## Patentansprüche

- 8  
1. Verfahren <sup>nach Anspruch 1</sup> zur Vermehrung und Differenzierung von Zellen in vitro, dadurch gekennzeichnet, dass der Wachstumsprozess der Zellen durch den Einsatz der Wachstumsfaktoren Thrombopoietin (TPO) und/oder Erythropoietin (EPO), und/oder Wachstumshormon (GH), insbesondere "Human Growth Hormone" (HGH), und/oder Somatostatin und/oder "Leukemia Inhibitory Factor" (LIF) und/oder "Ciliary Neurotropic Factor" (CNTF) eingeleitet bzw. terminiert und strukturell gelenkt wird.
- 10 8  
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Wachstumsfaktor zusätzlich "Transforming Growth Factor beta" (TGF beta), Prostaglandine, Granulozyten-Makrophagen-stimulierender Faktor (GM-CSF), "Growth Hormone Releasing Hormone" (GHRH), "Thyrotropin-releasing Hormone" (TRH), "Gonadotropin-releasing Hormone" (GnRH), "Corticotropin-releasing Hormone" (CRH), Dopamin, "Antidiuretic Hormon" (ADH), Oxytocin, Prolactin, Adrenocorticotropin, beta-Celltropin, Lutotropin und/oder Vasopressin eingesetzt wird.
- 15  
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich ein oder mehrere Nervenregenerationsfaktoren, vorzugsweise "nerve growth factor" (NGF) und/oder ein oder mehrere Gefäßregenerationsfaktoren, vorzugsweise "Vascular Endothelial Growth Factor" (VEGF) und/oder "Platelet Derived Growth Factor" (PDGF), eingesetzt werden.
- 20  
4. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren in Anwesenheit von Endothelzellen durchgeführt wird.
- 25 8-10

- <sup>12</sup>  
5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche ~~1~~<sup>8</sup> bis ~~4~~<sup>11</sup>, dadurch gekennzeichnet, dass der Wachstumsprozess der Zellen lokal eingeleitet bzw. terminiert und strukturell gelenkt wird.
- 5 <sup>13</sup>  
~~6~~<sup>12</sup> Verfahren nach Anspruch ~~5~~<sup>12</sup>, dadurch gekennzeichnet, dass der Wachstumsprozess der Zellen durch eine biologische Matrix oder durch eine Trägerstruktur lokal eingeleitet bzw. terminiert und strukturell gelenkt wird.
- <sup>14</sup>  
10 ~~7~~<sup>13</sup> Verfahren nach Anspruch ~~6~~<sup>13</sup>, dadurch gekennzeichnet, dass die biologische Matrix oder Trägerstruktur mit einem der genannten Wachstumsfaktoren oder mit einer Kombination der genannten Wachstumsfaktoren als Mischung oder sequenziell behandelt wird.
- <sup>15</sup>  
15 ~~8~~<sup>13</sup> Verfahren nach Anspruch ~~7~~<sup>14</sup> oder ~~6~~<sup>13</sup>, dadurch gekennzeichnet, dass als biologische Matrix oder als Trägerstruktur ein Implantat, ein Transplantat und/oder ein Trägermaterial zum Wachstum von Zellen verwendet wird.
- <sup>16</sup>  
20 ~~9~~<sup>8</sup> Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche ~~1~~<sup>8</sup> bis ~~8~~<sup>15</sup>, dadurch gekennzeichnet, dass die biologische Matrix oder Trägerstruktur mit Zellen, vorzugsweise gewebespezifischen Zellen, Vorläuferzellen, Knochenmarkszellen, peripheres Blut, Fettgewebe und/oder Fasergewebe, vorbesiedelt oder für die in vivo Besiedelung bzw. das induktive Remodelling in vitro bereits vorbereitet wurde.
- <sup>17</sup>  
25 ~~10~~<sup>8-16</sup> Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche ~~9~~<sup>8-16</sup>, dadurch gekennzeichnet, dass als Zellen adulte Progenitorzellen und/oder gewebespezifische Zellen, vorzugsweise Osteoblasten, Fibroblasten, Hepatozyten und/oder glatte Muskelzellen eingesetzt werden.
- <sup>18</sup>  
30 ~~11~~<sup>8-17</sup> Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche ~~1-10~~<sup>8-17</sup> zur lokal spezifischen und/oder gerichteten Vermehrung, strukturellem Wachstum und nachfolgen-

- 25 -

der Differenzierung adulter Zellen und/oder zur Regeneration von Knochen, Geweben und/oder endokriner Organe.

- 19  
12. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche <sup>8</sup> ~~1~~ bis <sup>11</sup> ~~4~~, dadurch gekennzeichnet, dass mittels einer geeigneten Vorrichtung die sich gegebenenfalls während des Wachstumsprozesses bildenden Zellaggregate zerkleinert und gegebenenfalls eingekapselt und gegebenenfalls eingefroren werden.
- 20  
13. Biologische Matrix oder Trägerstruktur enthaltend mindestens einen der Wachstumsfaktoren TPO, EPO, GH, insbesondere HGH, Somatostatin, LIF und/oder CNTF.
- 21  
14. Biologische Matrix oder Trägerstruktur nach Anspruch <sup>20</sup> ~~13~~ enthaltend zusätzlich mindestens einen der Wachstumsfaktoren TGF beta, Prostaglandine, GM-CSF, GHRH, TRH, GnRH, CRH, Dopamin, ADH, Oxytocin, Prolactin, Adrenocorticotropin, beta-Celltropin, Lutotropin und/oder Vasopressin und gegebenenfalls zusätzlich einen oder mehrere Nervenregenerationsfaktoren, vorzugsweise NGF und/oder einen oder mehrere Gefäßregenerationsfaktoren, vorzugsweise VEGF und/oder PDGF.
- 22  
15. Biologische Matrix oder Trägerstruktur nach Anspruch <sup>20</sup> ~~13~~ oder <sup>21</sup> ~~14~~, dadurch gekennzeichnet, dass die biologische Matrix oder Trägerstruktur ein Implantat, ein Transplantat und/oder ein Trägermaterial zum Wachstum von Zellen ist.
- 23  
16. Biologische Matrix oder Trägerstruktur nach einem der Ansprüche <sup>20</sup> ~~13~~ bis <sup>22</sup> ~~15~~, dadurch gekennzeichnet, dass die biologische Matrix oder Trägerstruktur ein Stent, ein Patch, ein Katheter, eine Haut, ein Hydrogel, ein Knochenersatzmaterial, ein allogenes, autologes oder xenogenes, azellularisiertes oder nicht-azellularisiertes Gewebe, ein synthetisches Gewebe, ein Feeder-Layer oder ein Fließ ist.

- 24  
17. Biologische Matrix oder Trägerstruktur nach einem der Ansprüche <sup>20 23</sup> ~~13~~ bis ~~16~~,  
dadurch gekennzeichnet, dass die biologische Matrix oder Trägerstruktur mit  
Zellen, vorzugsweise gewebespezifischen Zellen, Vorläuferzellen, Knochen-  
markszellen, peripheres Blut, Fettgewebe und/oder Fasergewebe, vorbesiedelt  
ist.
- 25  
18. Biologische Matrix oder Trägerstruktur nach einem der Ansprüche <sup>20 24</sup> ~~13~~ bis ~~17~~,  
dadurch gekennzeichnet, dass die biologische Matrix oder Trägerstruktur mit  
einer biodegradablen (Bio)polymerschicht enthaltend mindestens einen der  
genannten Wachstumsfaktoren beschichtet ist.
- 26  
19. Verfahren zur Herstellung einer biologischen Matrix oder Trägerstruktur nach  
mindestens einem der Ansprüche <sup>20 25</sup> ~~13~~ bis ~~18~~, dadurch gekennzeichnet, dass ei-  
ne gegebenenfalls aktivierte biologische Matrix oder Trägerstruktur mit min-  
destens einem der Wachstumsfaktoren TPO, EPO, GH, insbesondere HGH,  
Somatostatin, LIF und/oder CNTF beschichtet wird.
- 27  
20. Verfahren nach Anspruch <sup>26</sup> ~~19~~, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte  
Matrix oder Trägerstruktur mit zusätzlich mindestens einem der Wachstums-  
faktoren TGF beta, Prostaglandin, GM-CSF, GHRH, TRH, GnRH, CRH,  
Dopamin, ADH, Oxytocin, Prolactin, Adrenocorticotropin, beta-Celltropin,  
Lutotropin und/oder Vasopressin und gegebenenfalls zusätzlich mit einem  
oder mehreren Nervenregenerationsfaktoren, vorzugsweise NGF und/oder ei-  
nen oder mehreren Gefäßregenerations-faktoren, vorzugsweise VEGF  
und/oder PDGF beschichtet wird.
- 28  
21. Verfahren nach Anspruch <sup>26 27</sup> ~~19~~ oder ~~20~~, dadurch gekennzeichnet, dass die Akti-  
vierung der biologischen Matrix oder Trägerstruktur mittels Plasmaionisation  
oder Laseraktivierung erfolgt.

<sup>29</sup>  
~~22~~. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche <sup>26</sup>~~19~~ bis <sup>28</sup>~~21~~, dadurch gekennzeichnet, dass die genannte biologische Matrix oder Trägerstruktur in vitro mit Zellen, vorzugsweise gewebespezifischen Zellen, Vorläuferzellen, Knochenmarkszellen, peripheres Blut, Fettgewebe und/oder Fasergewebe, vorbesiedelt wird.

<sup>30</sup>  
~~23~~. Vorrichtung zur Durchführung eines Verfahrens gemäß mindestens einem der Ansprüche <sup>8</sup>~~4~~ bis <sup>19</sup>~~12~~ und <sup>27</sup>~~19~~ bis <sup>29</sup>~~22~~.

<sup>31</sup>  
~~24~~. Vorrichtung nach Anspruch <sup>30</sup>~~23~~, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung ein perfundierter Bioreaktor, vorzugsweise in Form eines geschlossenen Systems ist.

<sup>32</sup>  
~~25~~. Verwendung der Wachstumsfaktoren TPO und/oder EPO und/oder GH und/oder Somatostatin und/oder LIF und/oder CNTF zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der Regeneration von Knochen, Knorpel, Geweben und/oder endokriner Organe, insbesondere von Herzmuskel, Herzklappen, Venenklappen, Arterienklappen, Haut, Gefäßen, Aorten, Sehnen, Cornea, Knorpel, Knochen, Trachea, Nerven, Miniskus, Diskus intervertebralis, Leber, Darmepithels, Ureteren, Urethra oder Blasen, bzw. zur Behandlung von Degenerationserkrankungen und/oder zur Unterstützung des Wundheilungsprozesses, insbesondere bei Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa und/oder im Bereich Haut, vorzugsweise bei diabetischer Ulzera oder Gingiva und/oder zur Behandlung von Lebererkrankungen, insbesondere von Leberzirrhose, Hepatitis, akuten oder chronischen Leberversagen und/oder Wundheilung im Muskelbereich nach Sportverletzungen, Muskelerkrankungen, Knochenverletzungen, Weichteilverletzungen und/oder zur Verbesserung der Wundheilung und Geweberegeneration z.B. nach Operationen, akuten und chronischen Erkrankungen und/oder ischämischen Herzmuskelerkrankungen zur Anregung der Gefäßneubildung und Regeneration und/oder Ischämien



nach Verletzungen und Trauma und/oder Regeneration von Geweben im Anschluss an eine Gewebeverletzung.

- 33  
26. Verwendung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass als Wachstumsfaktor zusätzlich "Transforming Growth Factor beta" (TGF beta), Prostaglandine, Granulozyten-Makrophagen-stimulierender Faktor (GM-CSF), "Growth Hormone Releasing Hormone" (GHRH), "Thyrotropin-releasing Hormone" (TRH), "Gonadotropin-releasing Hormone" (GnRH), "Corticotropin-releasing Hormone" (CRH), Dopamin, "Antidiuretic Hormon" (ADH), Oxytocin, Prolactin, Adrenocorticotropin, beta-Celltropin, Lutotropin und/oder Vasopressin verwendet wird.
- 34  
27. Verwendung nach Anspruch 32 oder 33, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich ein oder mehrere Nervenregenerationsfaktoren, vorzugsweise "nerve growth factor" (NGF) und/oder ein oder mehrere Gefäßregenerationsfaktoren, vorzugsweise "Vascular Endothelial Growth Factor" (VEGF) und/oder "Platelet Derived Growth Factor" (PDGF), verwendet werden.